

TUMORES NEUROENDÓCRINOS DO CORPO CAROTÍDEO

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

João Frederico Rajão da Cunha da Ponte Martins

Orientador: Dr. Vítor Valente

Porto, Junho de 2016

TUMORES NEUROENDÓCRINOS DO CORPO CAROTÍDEO

JOÃO FREDERICO RAJÃO DA CUNHA DA PONTE MARTINS

Nº de aluno - 201004770

Contacto telefónico - +351963673569

Endereço eletrónico - fredericorajao@gmail.com

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina
submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar da Universidade do Porto

Ano letivo 2015/2016

Orientador: Dr. Vítor Valente

Categoria: Médico Especialista de Cirurgia Geral,
Chefe de Serviço de Cirurgia Geral no Centro
Hospitalar do Porto e Professor Associado
Convidado do Mestrado Integrado em Medicina
do ICBAS

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel
Salazar, Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228,
4050-313 PORTO

Porto, Junho de 2016

ÍNDICE

RESUMO	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	6
CORPO CAROTÍDEO	7
TUMORES NEUROENDÓCRINOS DO CORPO CAROTÍDEO	8
EPIDEMIOLOGIA, ETIOLOGIA E PATOGÊNESE	8
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	10
SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DE SHAMBLIN (ORIGINAL E MODIFICADO).....	11
DIAGNÓSTICO.....	13
ACONSELHAMENTO GENÉTICO.....	15
ABORDAGEM E TRATAMENTO	15
ESTUDO PRÉ-OPERATÓRIO E PROGNÓSTICO.....	16
PREPARAÇÃO PERI-OPERATÓRIA	17
Embolização Arterial	18
Tumores Funcionantes.....	18
TÉCNICAS CIRÚRGICAS	18
Resseção Caudal-Cranial	19
Resseção Crânio-Caudal	19
Resseção Retrocarotídea.....	19
FASE INTRAOPERATÓRIA.....	20
COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS	21
Lesão neurológica.....	22
Lesão vascular	22
PÓS-OPERATÓRIO	22
RADIOTERAPIA	23
SEGUIMENTO (<i>FOLLOW-UP</i>)	23
VARIANTE ESCLEROSANTE	24
CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS.....	26

Índice de Tabelas

Tabela 1.1 – Classificação de Shamblin (Original)

Tabela 1.2 – Classificação de Shamblin modificada

Tabela 2 – Diagnósticos diferenciais de paraganglioma do corpo carotídeo

Tabela 3 – Indicações para realização de exérese cirúrgica de tumores do corpo carotídeo

Índice de Siglas e Abreviaturas

SDH – Succinato desidrogenase mitocondrial

PaO₂ – Pressão parcial de oxigénio

PaCO₂ – Pressão parcial de dióxido de carbono

PA – Pressão Arterial

PGL- Paraganglioma

TCC – Tumor do Corpo Carotídeo

TC – Tomografia Computadorizada

TCMS – Tomografia Computadorizada *Multislice*

RM – Ressonância Magnética

MMP – Metaloproteinases de matriz

ACI – Artéria Carótida Interna

ACE – Artéria Carótida Externa

ACC – Artéria Carótida Comum

MIBG – 131-meta-iodobenzilguanidina

RESUMO

Os paragangliomas do corpo carotídeo representam a maioria dos paragangliomas da cabeça e pescoço. A forma esporádica é a mais frequente e raramente há produção de catecolaminas. Existe predisposição genética comprovada por mutações do complexo succinato-desidrogenase mitocondrial (SDH), entre outras.

São neoplasias de crescimento indolente e muito vascularizadas, com achados imagiológicos decorrentes de alterações da anatomia da bifurcação carotídea.

A ressecção cirúrgica é a opção terapêutica de 1ª linha, havendo bastantes dúvidas na utilidade da radioterapia. São de ponderar técnicas adjuvantes pelo risco de dano neurológico ou vascular.

Em 1971, *Shamblin et al* elaborou uma classificação que permite a previsão de morbilidade cirúrgica. Esta classificação foi posteriormente modificada de modo a refletir a infiltração nas estruturas adjacentes como critério de estadiamento.

Esta dissertação tem por objetivo rever os aspetos mais importantes dos tumores neuroendócrinos do corpo carotídeo, desde os princípios fisiopatológicos até ao seu diagnóstico, abordagem e seguimento adequados.

Palavras-chave: tumores do corpo carotídeo, tumores cervicais, paragangliomas, quemodectomas, Shamblin

ABSTRACT

Carotid body paragangliomas represent the majority of head and neck paragangliomas. The sporadic subtype is the most frequent, with rare production of catecholamines. Increased genetic predisposition through mutations of the succinate dehydrogenase mitochondrial complex has already been documented, among other mutations.

They represent a group of slow-growing and highly vascularised neoplasias, with imagiologic findings caused by the abnormal change to the carotid bifurcation anatomy.

Surgical resection is the first therapeutic option, with many doubts regarding the role of radiotherapy. Many adjuvant techniques may be applied, mainly due to the surgical risk of neurologic or vascular damage.

In 1971, *Shamblin et al* created a classification that allows to predict surgical morbidity. Later on it was modified to include the infiltration of surrounding structures as new criteria for staging the tumour.

This review studied the main aspects of the neuroendocrine tumors of the carotid body, from the physiopathological principles to the appropriate techniques for diagnostic, approach and follow up.

Key-words: carotid body tumors, neck tumors, paragangliomas, chemodectomas, Shamblin

INTRODUÇÃO

O corpo carotídeo localiza-se bilateralmente na bifurcação da artéria carótida comum, com transformação tumoral mais frequente em doentes expostos a hipóxia crónica.

Apresentam um curso indolente, pautado por manifestações clínicas principalmente decorrentes do efeito de massa sobre as estruturas adjacentes, apresentando muito raramente sintomatologia decorrente da produção de catecolaminas.

Existe predisposição genética por mutações da linha germinativa (RET, *Von Hippel Lindau*, Neurofibromatose Tipo 1 e algumas subunidades SDH). Deve realizar-se o diagnóstico diferencial com outros tumores originários da área jugulotimpânica, como por exemplo o adenoma do ouvido médio, meningioma, schwannoma, carcinoma medular da tireóide e carcinoma neuroendócrino.

A ressecção cirúrgica é a opção terapêutica de 1ª linha, revestindo-se de grandes desafios pela alta vascularização das lesões. Em alguns casos é aconselhada a realização de embolização pré-operatória, provas de compressão carotídea, como o Treino de *Mata*, ou ainda construção de *shunts* vasculares. Novas técnicas cirúrgicas como a ressecção crânio-caudal assumem progressivamente maior relevo.

A utilização da radioterapia, nomeadamente a radiocirurgia estereotáxica corporal, está em estudo, principalmente na abordagem de neoplasias volumosas e na eliminação de resíduos tumorais pós-excisionais.

A classificação de *Shamblin* foi criada para previsão de morbilidade cirúrgica, definida pela relação da massa tumoral com os vasos carotídeos, dividindo assim os paragangliomas (PGL), também designados de quemodectomas, em 3 classes com base na imagem, nas notas operatórias e exame anatomopatológico. Posteriormente o carácter infiltrativo foi incluído na subclassificação da classe III em “a” e “b”.

O prognóstico é bom nos casos de ressecção completa, havendo, no entanto, sempre necessidade de *follow-up* continuado.

Esta dissertação assume-se como uma revisão dos tumores neuroendócrinos do corpo carotídeo, explorando a fisiopatologia inerente, manifestações clínicas, técnicas de diagnóstico, abordagem (pré-operatória, peri-operatória e intraoperatória), seguimento e ainda outros fatores importantes à compreensão desta entidade clínica.

CORPO CAROTÍDEO

O corpo carotídeo faz parte de um grupo de quimiorrecetores periféricos histologicamente idênticos com propriedades predominantemente associadas ao sistema nervoso autónomo. Relacionam-se com o sistema nervoso simpático – os localizados principalmente desde a região axial do tronco, ao longo da cadeia paravertebral simpática, até ao tecido conjuntivo da pelve, adjacente ou no interior de órgãos pélvicos. Relacionam-se de igual forma com o sistema nervoso parassimpático – os com localização quase exclusiva na cabeça e pescoço ao longo da inervação de ramos do nervo glossofaríngeo (IX par) e nervo vago (X par). Ambos podem, muito raramente, produzir catecolaminas.

O corpo carotídeo é um órgão cervical, localizado bilateralmente, e geralmente simétrico. É composto por um conjunto de células quimiorrecetoras e células de suporte presentes na terminação superior das artérias carótidas comuns (ACC), no ponto de bifurcação em artérias carótidas interna (ACI) e externa (ACE). Localiza-se ao longo da parede posteromedial, no interior ou imediatamente adjacente à camada adventícia, encontrando-se frequentemente ancorado à artéria por uma banda fibrovascular (ligamento de *Mayer*).

Tem origem em diversas estruturas da mesoderme, do 3º arco branquial e na ectoderme, da crista neural. A origem embrionária das células poderá explicar a estreita associação entre o tecido quimiorrecetor e neurónios de plexos simpáticos com os IX e X pares cranianos.

É composto por um conglomerado de células que se podem diferenciar em células de tipo I (glómicas, células-chefe ou epitelióides), em maior número, e células de tipo II (células de suporte com atividade quimiorrecetora). As células de tipo I apresentam-se num padrão pseudoalveolar de *Zellballen*, assim designadas pelo seu aspeto alveolar intrincado⁽¹⁾⁽²⁾. Trata-se de um órgão altamente vascularizado, com inervação aferente e eferente, revestido por uma cápsula de tecido conjuntivo que frequentemente o infiltra.

O corpo carotídeo é sensível a alterações de pressão parcial de oxigénio (PaO₂) e de dióxido de carbono (PaCO₂), Ph e fluxo sanguíneo, com inervação aferente pelo nervo do seio carotídeo (nervo de *Hering*), e deste pelo nervo glossofaríngeo até ao núcleo do trato solitário bulbar. A transdução de sinal parece ser controlada pela secreção de neurotransmissores (esta mediada pelo cálcio), interagindo com recetores nas aferências nervosas.

Estimulada por alterações séricas agudas ou crónicas da PaO₂ ou PaCO₂ (hipóxia aguda ou crónica sustentada, hipercapnia), nesta região processa-se uma sinalização secundária de estimulação de núcleo de centros respiratórios do bolbo raquidiano pelos nervos glossofaríngeo (IX) e vago (X), conduzindo a um aumento da ventilação. Ocorre também

inibição do centro vasomotor bulbar, que se traduz numa resposta parassimpática de vasodilatação venosa e arteriolar (provavelmente mediada pelo óxido nítrico ⁽³⁾), bradicardia e diminuição do inotropismo, resultando na queda da pressão arterial (PA). As alterações posturais exercem o seu efeito sobre o corpo também pela diminuição de descarga neural do nervo do seio carotídeo, e portanto manutenção da PA.

Estes mecanismos de quimiorreflexia, geralmente encarados como protetores, poderão ser maladaptativos tendo em conta estudos animais recentes no âmbito da síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono ⁽⁴⁾, hipertensão arterial ⁽⁵⁾ e insuficiência cardíaca crónica ⁽⁶⁾.

Para além da função quimiosensora, pensa-se que terá também um papel neuroendócrino importante, suportado pela presença documentada de diversos neuropéptidos como a substância P, péptido natriurético atrial, neurocinina A e galanina, e ainda pela sua irrigação sanguínea abundante. ⁽⁷⁾ Tem vindo a ser estudado o seu papel no metabolismo da glucose, pensando-se que poderá ser estimulável por hipoglicemia insulino-mediada, levando, à semelhança da hipóxia, a hiperventilação e hipocapnia ⁽⁸⁾. Com a infusão *in vivo* de glucose no seio carotídeo após ablação dos baroreceptores carotídeos observou-se uma redução da atividade elétrica dos seus quimiorreceptores em 20% e um aumento do seu limiar de excitabilidade pela hipóxia. Verificou-se ainda um aumento da glicogénese hepática em caso de diminuição da atividade barorreceptora carotídeo ⁽⁹⁾.

TUMORES NEUROENDÓCRINOS DO CORPO CAROTÍDEO

EPIDEMIOLOGIA, ETIOLOGIA E PATOGÉNESE

Os PGL são um grupo de tumores pouco comum, representando cerca de 0.03% no total do corpo humano e apenas 0.6% dos tumores da cabeça e pescoço ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾. Cerca de 90% localizam-se na glândula adrenal, com a designação de feocromocitomas, e dos 10% extra-adrenais, o abdómen surge como local principal de aparecimento, seguido do tórax e por fim da cabeça e pescoço. Nesta última localização os mais frequentes são os PGL do corpo carotídeo (> 50%), seguidos pelos PGL jugular, timpânico e vagal ⁽¹²⁾⁽¹³⁾.

Atualmente a Organização Mundial de Saúde encaixa os PGL na categoria de tumores de diferenciação celular neural ⁽¹⁴⁾.

Os tumores do corpo carotídeo (TCC) representam o PGL da cabeça e pescoço mais frequente, com uma incidência de cerca de 1 a 2 por 100000 na população em geral ⁽¹⁵⁾, representando mais de 50% dos PGL da região ⁽¹²⁾. A incidência aumenta a partir da 4ª década,

com pico da 5ª à 7ª década, verificando-se uma idade média ao diagnóstico entre os 42 e 55 anos.

São mais frequentes no sexo feminino, com um rácio homem/mulher de 1:1,19 até 1:31,2.^{(17) (18) (19) (20) (21) (22)} Desconhecem-se em concreto os fatores que levam a este desvio, postulando-se uma maior predisposição no sexo feminino durante a gravidez e menopausa, não completamente explicada.⁽¹⁶⁾

Foram definidos 3 subgrupos distintos de PGL do corpo carotídeo: familiar, esporádico (até 85% do total) e hiperplásico. Foi documentada bilateralidade de 5 a 10% nos tumores de tipo esporádico e de até 30 a 40% nos de tipo familiar^{(13) (23) (24)}. A multifocalidade é observada em 10 a 20% dos esporádicos e em até 80% dos familiares.⁽¹⁹⁾ Raramente são funcionais (até 5%)⁽²⁰⁾ Verificou-se ainda uma idade ao diagnóstico inferior nos doentes com doença de associação familiar (45 anos vs. 59 anos nos casos esporádicos).⁽²⁵⁾

Estudos realizados na América Latina demonstraram uma distribuição por género com ainda maior ênfase no sexo feminino, documentando-se bilateralidade em menos de 5% dos casos. Atingiu-se uma taxa de malignidade inferior a 5%, comparando com os valores superiores a 5% descritos na maioria dos estudos nos Estados Unidos da América e União Europeia.^{(26) (27) (28) (22)}

O fator etiológico mais amplamente estudado é a hipóxia crónica, especialmente aquela associada a altitudes superiores a 4300 metros. De igual modo, a doença pulmonar obstrutiva crónica e cardiopatia congénita cianótica associam-se ao desenvolvimento de TCC, integrando, juntamente com a hipóxia, o subgrupo hiperplásico. No estudo *post-mortem* de corpos carotídeos de indivíduos de altas altitudes verificou-se redução do tecido fibroso interlobular, assim como hiperplasia das células principais e maior congestão dos capilares e vénulas. Foi alcançado um rácio de TCC entre residentes de grandes altitudes e residentes ao nível do mar de 10:1.^{(24) (29) (30)}

A forma familiar está presente em 10 a 50% dos casos, verificando-se uma importante correlação entre a forma hereditária e a bilateralidade, atingindo até 80% dos casos.^{(20) (31)} Existem diversas patologias hereditárias que predispõem ao desenvolvimento de PGL como a neoplasia endócrina múltipla (MEN-2), doença de *von-Hippel Lindau*, neurofibromatose de tipo 1 de *von Recklinghausen*, síndromes familiares PGL 1 a 4, díade de *Carney-Stratakis*, tríade de *Carney* e ainda um novo síndrome de associação de PGL e somatostatina com policitemia.⁽³²⁾

Até cerca de 30% dos tumores do corpo carotídeo são causados por mutações da linha germinativa de genes associados com o complexo SDH (SDHD, SDHB, SDHC ou SDHAF2), com um padrão de transmissão hereditário autossómico dominante de penetrância incompleta (SDHB, SDHC) ou com maior suscetibilidade a transformação neoplásica transmitida de forma

exclusivamente paterna (SDHD) – muito provavelmente por perda de heterozigotia (perda do cromossoma 11 de origem materna).^{(33) (34) (35) (36)} Esta enzima desempenha um papel importante no ciclo de *Krebs* e na fosforilação oxidativa, pelo que quando mutada irá levar a aumento na expressão de genes indutores de hipóxia e da concentração intracelular de mediadores moleculares de hipóxia. Promove também a angiogénese pela estimulação do VEGF (*vascular endothelial growth factor*) levando a proliferação celular, hiperplasia e transformação neoplásica.⁽³⁷⁾

Mutações das linhagens SDHD e SDHB parecem representar cerca de 70% dos PGL da cabeça e pescoço em doentes com história familiar positiva, e menos de 8% dos doentes sem história familiar⁽³⁸⁾. Verificou-se o papel preponderante de mutações da linhagem SDHD (também designado de Síndrome PGL 1) no desenvolvimento de PGL da cabeça e pescoço, sendo a idade média ao diagnóstico inferior à daqueles com mutação SDHB (28 vs. 34 anos). Verificou-se ainda um maior risco de malignização e recorrência naqueles com mutação SDHB (também designado de síndrome PGL 4)^{(39) (40) (41)}.

Recentemente postulou-se a existência de um mecanismo genético somático que atinja tanto o cromossoma materno na região 11q23 e afete o *imprinting* genético paterno, que proporcionariam um maior crescimento celular⁽⁴²⁾. Já não se verifica o mesmo com a linha SDHB.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Geralmente (60 a 70% dos casos) apresentam um percurso evolutivo pautado pela indolência e ausência de sintomas até uma fase tardia. A sua identificação ocorre na presença de uma massa cervical numa posição lateral do pescoço, anterior ao músculo esternocleidomastoideu e ao nível do osso hióide, consistente, móvel no plano horizontal mas não no plano vertical (sinal de *Fontaine*). O tempo médio de duplicação do volume tumoral foi estimado em 7,13 anos, com uma taxa de crescimento médio de 0,83mm/ano.⁽⁴³⁾ Pode ainda verificar-se pulsatilidade e presença de sopro cervical em até 25% dos casos.⁽⁴⁴⁾

A presença de sintomas inespecíficos é menos frequente (cerca de 30% dos casos), estando geralmente associados ao efeito de massa causado pelo tumor, originando desconforto cervical, disfagia, disfonia, *tinitus*, dor, vertigens, sintomas de isquemia cerebral e cefaleias. Tumores de maiores dimensões poderão induzir disfunção do nervo vago e, menos frequentemente, do IX, XI e XII pares cranianos. Ocasionalmente observa-se síndrome de *Horner* ou alteração da mímica facial por invasão do nervo facial, nos casos de tumores muito volumosos.

Tendo em conta o reduzido potencial de produção de catecolaminas destes tumores (1 - 5%)⁽²⁴⁾, raramente verifica-se taquicardia, hipertensão arterial e/ou sudorese profusa.^{(45) (46) (47)}

SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DE SHAMBLIN (ORIGINAL E MODIFICADO)

Foi proposto por *Shamblin et al*⁽⁴⁸⁾ um sistema de classificação cirúrgica dos TCC, dividindo-os em três classes de acordo com a relação tumor-artéria carótida, achados intraoperatórios e exame anatomopatológico da peça operatória (Tabela 1.1). *Luna-Ortiz et al*⁽⁴⁹⁾ propôs uma modificação a este sistema de classificação, com subdivisão da classe III em “a” (características originais da classe III de Shamblin) e “b” (definido por tumor de classe I, II ou III com infiltração parcial ou total de algum dos vasos carotídeos). A invasão transmural deve ser confirmada histologicamente (Tabela 1.2).

Tabela 1.1 - Classificação de Shamblin (Original)

Classe	Características	Complexidade cirúrgica	Intervenção
I	Tumores localizados com alargamento da bifurcação carotídea mas reduzida aderência aos vasos carotídeos	Baixa	Disseção de rotina
II	Envolvem parcialmente os vasos carotídeos	Moderada	Disseção Subadventícia
III	Envolvem intimamente os vasos carotídeos	Elevada	Resseção completa ou parcial do vaso ou reconstrução

** Adaptado de Ng Eugene et al (73)*

Tabela 1.2 - Classificação de Shamblin (modificada)

Classe	Tamanho Tumoral (cm)	Características	Complexidade Cirúrgica
I	<4	Sem envolvimento circunferencial ou infiltração de vasos carotídeos	Sem dificuldade
II	>4	Envolvimento circunferencial parcial ou infiltração de vasos adjacentes	Difícil
IIIa	>4	Envolvimento íntimo dos vasos (análogo ao Shamblin III original)	Complexa, com sacrifício, reparação ou reconstrução vascular
IIIb	Qualquer	Inclui todas as classes originais Infiltração de vasos em qualquer localização	Infiltração e invasão transmural de vasos deve ser confirmada histologicamente

* Adaptado de Ng Eugene et al ⁽⁷³⁾

Os TCC da classe *Shamblin* III são de resseção extremamente difícil, com risco substancialmente superior de dano vascular permanente e défices neurológicos. ⁽⁴⁸⁾

Foram feitas várias tentativas de estabelecer uma classificação imagiológica pré operatória dos TCC, principalmente com a arteriografia. A identificação de uma clara interface entre o tumor e a ACI indica tratar-se provavelmente de um tumor da classe I de *Shamblin*. Se o tumor envolver completamente a bifurcação carotídea sem interface visível, provavelmente tratar-se-á de uma lesão de classe III.

Outros métodos envolvem a determinação do grau de distanciamento entre as artérias carótidas ou do ângulo da bifurcação, com um ângulo inferior a 90° a sugerir um tumor destacável da ACI, e um superior a predispor a resseção em bloco e reconstrução carotídea. ⁽⁵⁰⁾

Segundo a literatura mais recente, não existem critérios imagiológicos objetivos ou específicos consistentes o suficiente para atribuir uma classificação de *Shamblin* pré-operatoriamente ⁽⁵¹⁾, apesar de um estudo referir a ressonância magnética (RM) como exame imagiológico suscetível de predizer a classe de *Shamblin*. ⁽⁵²⁾ Verificou-se uma correlação entre tumores com envolvimento arterial superior a 180° e pior destacamento da massa tumoral da artéria envolvida e risco de lesão vascular,

Os tumores de classe III de *Shamblin* podem ser óbvios na RM quando o envolvimento da ACI pelo TCC excede os 270° ⁽⁵¹⁾. Nesta situação é preferível avaliar a circulação intracraniana na procura de vasos colaterais, tendo em conta o risco de sacrifício carotídeo e

maior dano neurológico pós-operatório. ⁽²²⁾ Os critérios para as classes I e II não estão bem definidos ⁽⁵²⁾. Outro argumento avançado por diversos autores é o de que o grau de infiltração tumoral na parede arterial carotídea apenas pode ser avaliado durante a cirurgia ou em estudo anatomopatológico da peça operatória após exérese. ⁽⁵³⁾

Estudos em países subdesenvolvidos demonstraram as seguintes frequências de *Shamblin*: classe I – 20 a 38%, classe II – 31 a 44%, classe III - 31 a 36%. O predomínio de tumores de alto grau provavelmente deve-se a menor grau de educação para a saúde e busca de tratamento em países subdesenvolvidos.

DIAGNÓSTICO

Uma história clínica e exame físico cervical bilateral completos são essenciais ao diagnóstico de um PGL do corpo carotídeo. Pela natureza vascular da lesão, biópsia incisional ou por aspiração percutânea são contraindicadas, existindo risco de hemorragia severa, formação de pseudoaneurisma e trombose carotídea. ⁽⁵⁴⁾ Como a biópsia direta não é um método adequado de diagnóstico do TCC, as várias modalidades de imagem revelam-se da maior importância para a avaliação correta, sendo quase sempre confirmatórias do diagnóstico.

A detecção precoce de TCC melhora o prognóstico pós-operatório e previne o surgimento de lesões neurológicas intraoperatórias. ⁽⁵⁵⁾ Deve-se avaliar a presença de tumores vagais concomitantes, assim como outros tumores síncronos e metácrónos, apresentados por 75% dos doentes com história familiar de bilateralidade. Alguns dos diagnósticos diferenciais do PGL do corpo carotídeo encontram-se na tabela 2.

Tabela 2 - Diagnósticos diferenciais de Paraganglioma do Corpo Carotídeo

Schwannoma vagal	Outros Paragangliomas	Linfoma Maligno
Neurofibroma vagal	Quistos branquiais	Linfadenite Tuberculosa
Aneurisma da Artéria Carótida	Glândulas tiroideias aberrantemente laterais	Carcinoma Neuroendócrino Metastático (carcinóide)
Carcinoma Medular da Tiróide	Adenoma hialinizante da tiróide	Carcinoma anaplásico

A ecografia de tecidos e vasos (modalidade ecodoppler) é geralmente o primeiro exame a realizar na avaliação de massas na região do pescoço, observando-se uma estrutura altamente vascularizada de caráter hipoeecóico na região da bifurcação carotídea. De igual modo visualiza-se um alargamento da bifurcação carotídea (sinal de *Lyre*)⁽²⁰⁾ e afastamento das ACI e ACE.⁽²⁰⁾ O ecodoppler permite identificação precoce e não invasiva de lesões não palpáveis com 100% sensibilidade⁽¹⁹⁾, sendo útil para providenciar informação sobre vascularização tumoral, dimensões, e localização relativa à bifurcação carotídea. A hipervascularização deteta-se pela existência de sinais de cores irregulares com direção de fluxo predominantemente cranial.^{(45) (54)} Pode haver alguma dificuldade no diagnóstico diferencial com o tumor glómico vagal, devendo ser bem definida a localização da lesão causadora de deformação da anatomia normal das estruturas adjacentes.⁽⁵³⁾

O uso combinado de doppler e cintigrafia de recetor de somatostatina com o Indium-111-DTPA – Octreótido (*Octreoscan®*), tanto na técnica de tomografia de emissão planar e de fotão único (SPECT) mostrou-se útil na identificação do tumor primário e extensão tumoral. Foi também importante na avaliação do grau de infiltração arterial, bilateralidade, distinção entre cicatriz e tumor residual pós-exérese, e ainda na identificação de recorrência pós-cirúrgica (verificada em cerca de 6% dos casos).⁽¹⁹⁾

A tomografia computadorizada (TC) revela uma lesão entre a ACI e ACE que pode ser deslocada no plano horizontal e que geralmente se realça após administração de contraste. Também é útil na avaliação da relação tumoral com a base craniana e espaço retrofaríngeo, que poderá condicionar a abordagem.⁽²²⁾

O doppler tem vindo a ser substituído pela tomografia computadorizada *multislice* (TCMS) pela sua maior precisão na modalidade angiográfica, especialmente no caso de tumores de grandes dimensões.⁽¹⁹⁾ Oferece vantagens na avaliação da extensão tumoral anterior e posterior, envolvimento ósseo, relação e distância entre o *interface* tecido mole e osso da base craniana.^{(56) (57)} Fornece também o diâmetro tumoral máximo na direção crânio-caudal, ângulo de envolvimento circunferencial da ACI pelo tumor, ângulo de afastamento da bifurcação carotídea e o valor do segmento distal livre da ACI acima do tumor. Todos estes parâmetros são importantes para predizer a morbilidade vascular e *outcome* cirúrgico.^{(56) (57)}

A angiografia TCMS anula a necessidade de angiografia diagnóstica convencional (que pode estar limitada àqueles doentes com achados indeterminados), sendo também um método de imagem eficaz para o *follow up*.⁽²⁰⁾ A TC pode ter especial utilidade na avaliação de erosões ósseas relevantes ou calcificações punctiformes tumorais.⁽²⁵⁾

A RM mostrou-se útil como técnica não invasiva no diagnóstico, evidenciando uma área hiperintensa na ponderação T2 com presença de vasos de elevado fluxo sem sinal (*flow voids*) partindo da bifurcação carotídea, abertura e deslocamento da bifurcação carotídea numa

“deformidade em cálice”⁽²⁵⁾, observando-se realce arterial de fase precoce em sequências pós-contraste. De salientar a precisão superior em doentes com insuficiência renal, pela não administração de material de contraste, na avaliação de tumores múltiplos, assim como em doença de associação familiar.^{(25) (57)}

Um parâmetro relevante pode ser quantificado em TCMS e RM, caso seja necessária revascularização - o comprimento do segmento distal livre da ACI entre o tumor e a base craniana. Estudos prévios recomendaram um segmento distal de pelo menos 1 a 2 cm para possibilitar anastomose vascular. Na sua ausência, a decisão inclina-se para terapêutica não cirúrgica.⁽⁵⁷⁾

ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O estudo e aconselhamento genéticos são recomendados em famílias portadoras de mutações de maior suscetibilidade, permitindo uma detecção precoce de PGL, sendo mais frequente a detecção de tumores de menores dimensões ainda sem tradução clínica. Recomenda-se a realização de testes genéticos a familiares de 1º grau de doentes com feocromocitoma e/ou PGL e mutação SDHB ou SDHD identificadas.⁽⁵⁸⁾

ABORDAGEM E TRATAMENTO

A abordagem ideal de um tumor do corpo carotídeo ainda é alvo de alguma controvérsia, uma vez que os tratamentos disponíveis são de comparação difícil e porque se trata de uma neoplasia rara, levando a que não sejam frequentes os estudos randomizados com significância estatística.

De uma forma geral, pode-se optar pela cirurgia excisional (associada ou não a técnicas de revascularização) e/ou radioterapia (com intuito curativo ou em modalidade neoadjuvante/adjuvante).

A ressecção cirúrgica é defendida por muitos centros especializados como a terapêutica curativa nos TCC, especialmente em estadios iniciais (reserva-se terapêutica paliativa para estadios mais avançados). É a abordagem apropriada nos doentes de risco operatório aceitável (referidos na Tabela 3), tendo em conta a possibilidade de malignidade, ausência de mecanismo de *screening* fiável para avaliar a progressão citológica do tumor e ausência de evidência de regressão tumoral com a correção da hipoxemia subjacente.

Tabela 3 - Indicações para realização de exérese cirúrgica de tumores do corpo carotídeo

- Boa condição geral
- Idade inferior a 60 anos
- Assintomático
- Lesão detetada em estadio precoce

O risco mínimo na ressecção de TCC da classe I de *Shamblin* e a evidência de que eventualmente todos os tumores se tornam sintomáticos também favorecem a ressecção cirúrgica como o tratamento de primeira linha.⁽⁵⁹⁾

À exceção de casos de malignidade comprovada, a cirurgia não é recomendada acima dos 60 anos de idade, tendo em conta os anos de vida restantes, baixo potencial de crescimento e de malignização, apostando-se no seguimento e avaliação de rotina da lesão.

ESTUDO PRÉ-OPERATÓRIO E PROGNÓSTICO

A realização de um estudo funcional do tumor previamente à intervenção cirúrgica tem sido defendido por alguns centros especializados, não tendo sido comprovado o seu benefício pelo baixo potencial funcional destas neoplasias.⁽²⁰⁾ Estabelece-se um perfil endocrinológico através da pesquisa de metanefrinas livres no plasma ou na urina, sendo este último meio o mais usado em doentes assintomáticos.⁽⁶⁰⁾ Faz-se ainda uma avaliação imagiológica abdominal e torácica com RM, TC ou cintigrafia com 131-meta-iodobenzilguanidina (MIBG) em doentes com história familiar, PGL múltiplos ou funcionais.^{(20) (46) (61)} A avaliação dos níveis de potássio do doente pode revelar uma hipocalémia pelo aumento das catecolaminas circulantes.⁽⁶²⁾

A maioria das lesões são consideradas benignas, não existindo critérios histológicos ou de invasão vascular correlacionados com maior agressividade tumoral. Consideram-se malignos todos os TCC com metastização (presença de células da crista neural em locais não neuroendócrinos⁽²⁰⁾) local, regional e à distância, independentemente do tipo histológico e/ou tamanho do tumor⁽⁶³⁾.

As taxas de malignidade vão desde os 4 a 15% do total, envolvendo frequentemente apenas os gânglios linfáticos regionais. No entanto, já foi documentada metastização à distância no fígado, osso, rim, pulmão, mama, pâncreas, retroperitонеu e tireóide.^{(46) (64) (65) (66) (67) (68) (69)} Deve-se ter sempre em consideração que, apesar de serem neoplasias predominantemente benignas, existe sempre o risco de extensão intracraniana.

Diversos estudos demonstraram o envolvimento das metaloproteinases de matriz (MMP) na progressão tumoral, desde a angiogénese à invasão e metastização, podendo ser biomarcadores importantes na avaliação do comportamento tumoral. Parte da literatura documentou um aumento do valor das MMP-1, -2, -3, -8 e -9 séricas em relação a indivíduos saudáveis, e um valor de MMP-1, -2 e -3 superior nas neoplasias malignas comparativamente às benignas. ^{(70) (71) (72)} No entanto, uma vez que foi observada sobreposição das MMP que sofreram aumento tanto em doença maligna como benigna, não se pode validar a correlação com malignidade, havendo necessidade de estudos com amostragem e duração superior.

PREPARAÇÃO PERI-OPERATÓRIA

A preparação pré e peri-operatórias são cruciais ao sucesso cirúrgico, pelo que devem ser sempre feitas de forma cuidada. A história clínica e exame físico exaustivos são fundamentais no diagnóstico diferencial com outros tumores semelhantes como o PGL maligno metastático. ⁽⁷³⁾

Envolvimento neurológico tumoral pré-operatório é indicativo de maior complexidade cirúrgica e maior risco de complicações, pelo que uma avaliação e documentação cuidadosas do estado dos nervos cranianos são essenciais no estudo pré-operatório do doente, especialmente naqueles com défices nos pares cranianos e alto risco de dano neurológico intraoperatório (tumores bilaterais ou recorrentes e de grande volume). A avaliação inclui uma revisão otorrinolaringológica e laringoscopia indireta, podendo demonstrar, a título de exemplo, uma paralisia das cordas vocais. ⁽²⁰⁾

É necessário caracterizar a vascularização tumoral, cerebral e carotídea pré-operatoriamente, especialmente nos tumores das classes de *Shamblin* II e III, tendo em conta a possibilidade de interrupção transitória da perfusão cerebral no atingimento da ACI quando se procede a revascularização carotídea. ⁽⁵⁷⁾ Pode-se efetuar uma angiografia por cateter, permitindo embolização pré-operatória e a realização de testes de oclusão por balão para avaliação da tolerância à laqueação ou sacrifício da artéria envolvida. ⁽⁷⁴⁾

A vasculatura do Polígono de *Willis* deve ser avaliada com arteriografia carotídea, ecoencefalografia ou doppler transcraniano. ⁽⁷³⁾ O treino de *Mata* (obstrução ao fluxo carotídeo) pode ser utilizado para melhorar a eficiência da circulação cerebral e a tolerância à laqueação carotídea cirúrgica, por indução de circulação colateral cerebral. ⁽⁷²⁾

Embolização Arterial

Como técnica adjuvante à cirurgia foi discutida a introdução da embolização arterial para redução de volume e da vascularização de tumores de dimensão igual ou superior a 3,5cm. É considerada importante em muitos centros na prevenção de complicações cirúrgicas maior em tumores de alto risco de classe II e III de *Shamblin*.⁽²⁰⁾ A embolização deve ser precedida de angiografia de subtração digital,^{(19) (20)} realizando-se 24 a 48h previamente à ressecção cirúrgica. Desta forma reduz-se a inflamação arterial posteriormente e a dificuldade técnica do procedimento cirúrgico, tempo de operação^{(75) (76) (77)}, risco hemorrágico, morbidade de pares cranianos intraoperatória e tempo de permanência hospitalar.^{(65) (78) (79)}

Apesar de ser utilizada na maioria dos centros de referência, alguns autores não encontraram benefícios nesta técnica, associando-a a complicação neurológica em 12,5 a 18% dos intervencionados, nomeadamente por migração distal do meio de embolização^{(25) (76) (75)}.

Recentemente, num estudo com aplicação de copolímeros de etileno e álcool vilínico (EVOH) não houve qualquer registo da ocorrência de acidente vascular cerebral e a perda sanguínea foi mínima (55mL).⁽⁸⁰⁾

Tumores Funcionantes

Nos casos raros de TCC produtores de catecolaminas deve-se proceder à correção pré-operatória da hipocalémia⁽⁶²⁾ e bloqueio alfa adrenérgico com prazosina (aumento gradual de 0,5 mg *tid* para 5mg *tid* de modo a evitar a queda abrupta da PA) ou fenoxibenzamina. Posteriormente efetua-se um bloqueio beta-adrenérgico para abolir o efeito taquicárdico do primeiro (25 a 100 mg atenolol diariamente), sendo estes procedimentos essenciais para evitar hipertensão maligna intraoperatória e hipotensão pós-operatória persistente⁽⁶⁰⁾. Pretende-se a manutenção da PA em meio hospitalar abaixo dos 140/90 mmHg ou PA em ambulatório de 24h abaixo de 125/80 mmHg. Tendo em conta a impossibilidade de abolição completa dos paroxismos hipertensivos, deve-se proceder à intervenção cirúrgica às 2 semanas de tratamento antihipertensor.⁽⁶⁰⁾

TÉCNICAS CIRÚRGICAS

As técnicas cirúrgicas mais utilizadas atualmente envolvem a disseção da camada subadventícia, através do espaço periadventício situado entre os vasos do sistema carotídeo, também designada de “linha branca”. Esta abordagem permite a exposição apropriada da bifurcação carotídea e preservação do sistema carotídeo interno. Nos casos de bilateralidade as estratégias são diversas, existindo especialistas que defendem a abordagem da massa de

menor dimensão em primeiro lugar pelo risco de lesão neurológica ser mínimo ou por estar apenas associado a lesão transitória.⁽²⁰⁾ Diversos estudos revelaram que não há correlação clara entre o tamanho tumoral e o tipo de cirurgia⁽⁵⁷⁾.

Resseção Caudo-Cranial

A técnica cirúrgica inicialmente utilizada – resseção caudo-cranial - resultava em taxas de morbi-mortalidade significativas⁽⁸¹⁾, pelo que desde 2008 começou a haver consenso dentro da classe médica na utilização de uma técnica de resseção baseada no princípio de que se deveria iniciar a laqueação de vasos arteriais na área cranial do tumor, uma vez que o principal suprimento sanguíneo do tumor se deve à artéria faríngea ascendente.⁽⁸²⁾

Resseção Crânio-Caudal

Esta técnica tomou a designação de resseção crânio-caudal, tendo ainda, para além de redução do risco de sangramento, a vantagem da identificação precoce e afastamento dos nervos adjacentes do plano cirúrgico, reduzindo o risco de dano neurológico em contexto hemorrágico.⁽⁸²⁾ Efetua-se uma incisão cervical sobre a bifurcação carotídea, paralela e anteriormente ao esternocleidomastoideu até ao feixe carotídeo. Após identificação e salvaguarda do nervo hipoglosso e laqueação da veia facial comum procede-se a disseção subadventícia do TCC, com tração em direção crânio-caudal, anteriormente à vasculatura da bifurcação e até resseção total. Documentou-se um volume de sangramento intraoperatório médio de 100 a 300 mL, diretamente proporcional ao volume tumoral e classe de *Shamblin*.^{(82) (20) (25)} O uso de técnica de laqueação com o dispositivo *LigaSure®* na resseção crânio-caudal obteve tempo de intervenção e volume de perda sanguínea menores.⁽⁸³⁾

Resseção Retrocarotídea

Mais recentemente foi sugerida uma nova técnica designada de resseção retrocarotídea, em tudo idêntica à técnica caudo-cranial, com a distinção do ponto de iniciação da exérese ser abaixo da bifurcação, com uso de cauterizador bipolar para controlo dos vasos de irrigação da massa.⁽⁸¹⁾ Após destacamento do TCC da bifurcação procede-se à rotação cuidadosa da ACE, com tração do TCC posteriormente ao vaso, obtendo luxação posterior da extremidade proximal. Isto permite melhor visualização do plano subadventício de *Gordon-Taylor*, tornando o procedimento mais rápido e reduzindo o risco de dano vascular, completando-se a resseção com eletrocautério bipolar e tesouras de *Metzenbaum*.

Quando comparada com a abordagem caudocranial, a técnica retrocarotídea exigiu menor tempo operatório, resultou em diminuição da perda sanguínea, da duração de

internamento hospitalar, do dano vascular e do dano neurológico. No entanto reflete resultados de uma amostra com pouca significância estatística, tendo-se obtido valores de hemorragia intraoperatória e tempo de internamento hospitalares superiores aos dos doentes tratados com ressecção crânio-caudal (480mL vs. 100-300mL na literatura mais recente ⁽²⁵⁾ ⁽²⁰⁾), aquela mais utilizada atualmente.

Recentemente foi aplicada uma nova abordagem vascular na ressecção de tumores de *Shamblin* II-III que se baseia na evidência do suprimento sanguíneo do TCC se dever quase em exclusivo à ACE e seus ramos (raramente na ACI e ainda não observado na ACC). Procedeu-se à clampagem da ACE na sua origem, bloqueando-se todo o fluxo anterógrado, e das ACE distal, artérias tiroideia superior, lingual, facial e faríngea ascendente, bloqueando o fluxo retrógrado. Desta forma, conseguiu-se efetuar a exérese sem hemorragia em todos os doentes, o que pode estar associado a uma redução do risco de desenvolvimento de neuropraxia pós-operatória. ⁽⁸²⁾ ⁽⁸⁴⁾ A necessidade de maior exposição da massa tumoral levou a laqueação da veia jugular interna em 13-33% dos casos, e da ACI em até 11%. ⁽⁵⁶⁾

Recomenda-se a intervenção cirúrgica em centros especializados com ampla disponibilidade de cirurgião vascular, tendo em conta a necessidade de reconstrução vascular em 20 a 25% dos casos ⁽²⁵⁾. Utilizam-se enxertos sintéticos ou de veia safena (autólogo), especialmente em tumores de maior dimensão com envolvimento dos vasos carotídeos e nervos regionais (*Shamblin* de classe II e III), suspeita de malignidade ⁽⁶²⁾ e em casos de tentativa prévia de remoção da massa sem diagnóstico adequado. ⁽¹⁹⁾ O *shunt* carotídeo pode ser necessário nos tumores de grande volume, com adesões severas, se houver grande probabilidade de isquemia cerebral ou dificuldade de excisão. ⁽⁶²⁾

FASE INTRAOPERATÓRIA

Apesar de ser infrequente a evidência de funcionalidade endócrina, no decorrer da intervenção cirúrgica dever-se-á proceder à monitorização intraoperatória de catecolaminas e da PA. Exploração do tumor poderá despoletar descarga adrenérgica e aumento abrupto da PA, devendo-se limitar a manipulação da massa e compressão excessiva. ⁽⁶⁰⁾ Pode ser utilizado bloqueio beta-adrenérgico intraoperatório com propanolol, recomendando-se também nitroprussiato de sódio e nitroglicerina pela sua curta duração de ação (a hipertensão tem caráter temporário). ⁽⁶⁰⁾ Deve-se suspender terapia vasodilatadora minutos antes da ressecção completa. ⁽⁶²⁾

A fluxometria intraoperatória da ACI, associada ao controlo do pulso arterial, podem ser importantes na prevenção de complicações cerebrais. Possuem a vantagem de não terem os potenciais problemas relacionados com utilização de contraste e tempo de avaliação prolongado do Doppler e técnicas eletromagnéticas, não necessitando também de calibração técnica nem se restringindo por problemas de ângulo ou diâmetro do vaso a avaliar. ⁽⁸⁵⁾ Clampagem temporária ou laqueação da ACE podem ser necessários para redução de sangramento intraoperatório.

Previamente à exérese pode ser necessária a marcação cintilográfica do tumor com MIBG, de forma a se poder determinar de forma mais precisa a sua localização. A sua deteção no decorrer da cirurgia efetua-se com utilização de sonda gama portátil, especialmente útil na identificação de pequenos resíduos tumorais (> 3-4 mm) ⁽³⁷⁾, ou recorrendo ao *Octreoscan*® ⁽¹⁹⁾ ⁽⁷⁴⁾ A sua remoção pode-se processar por revisão radioguiada agressiva da região das artérias carotídeas e resseção de tecidos adjacentes, ou utilização de radioterapia de feixe externo ou radiocirurgia estereotáxica com grande eficácia. ⁽¹⁹⁾

Linfadenectomia ipsilateral de gânglios aumentados ou imediatamente adjacentes à massa tumoral deve ser efetuada concomitantemente à excisão para identificação de micrometástases. ⁽²⁰⁾

Para estudo histológico mais aprofundado da peça operatória poder-se-á proceder à coloração por técnicas de imunohistoquímica. Verifica-se que, à semelhança dos restantes PGL, as células tumorais demonstram reatividade à cromogranina A e sinaptofisina, à proteína S100 (células de suporte), assim como a marcadores de diferenciação neuroendócrina como o CD56 e enolase neuro-específica ⁽⁸⁶⁾, podendo ser úteis à diferenciação diagnóstica.

Poder-se-á recorrer a um painel de anticorpos para excluir outros tipos de tumores neuroendócrinos, como aqueles contra a tirosina hidroxilase e filamentos de queratina. A imunorreatividade à tirosina hidroxilase e negatividade à Pancitoqueratina ou CAM 5.2 favorecem um diagnóstico de PGL. ⁽³²⁾ O único marcador com valor preditivo positivo para malignidade na maioria dos estudos realizados é o Ki-67. ⁽³²⁾

COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS

A cirurgia reveste-se de desafios técnicos inerentes à região anatómica em foco, com taxa de mortalidade cirúrgica entre 0,5 a 13%. As taxas mais altas refletiam ocasionalmente a inexperiência de alguns centros e parâmetros de maior risco operatório inerentes às características intrínsecas do tumor, como volume elevado, ou a idade avançada do indivíduo.

⁽²²⁾ A morbidade pós-cirúrgica ronda os 30%, estando tanto a mortalidade como a morbidade altamente dependentes da experiência do cirurgião. ⁽⁸⁷⁾ ⁽¹⁹⁾

Lesão neurológica

Registou-se incidência entre 11 a 49 % de lesão dos nervos cranianos, sendo superior em TCC de dimensão superior a 4cm ⁽¹⁹⁾, e envolvendo geralmente VII, IX, X, XI e XII pares cranianos, encontrando-se dano permanente em cerca de 4% dos intervencionados ⁽¹⁹⁾.

De notar a maior incidência de dano dos nervos cranianos em massas com projeção para além do nível da vértebra C1 ou com margem lateral inferior a 5 mm do ângulo da mandíbula detetado em TC ou RM. ⁽⁸⁸⁾ Verificou-se ainda diferença na incidência de dano neurológico entre os doentes submetidos a reconstrução vascular e aqueles com ressecção isolada do TCC (63% vs 27%, respetivamente).

Lesão vascular

Dentro das complicações vasculares, o acidente vascular cerebral (incidência de até 11% em algumas séries) e dano dos vasos carotídeos (incidência entre 2 e 12,5%) são as mais comuns, sendo a sua incidência amplamente reduzida através da deteção e abordagem precoces permitidas pela angiografia por MSCT e RM. ⁽⁵⁷⁾

A incidência de procedimentos vasculares adicionais ou lesões neurológicas é significativamente menor em doentes portadores de mutação da SDH, o que pode ser parcialmente explicado pelo diagnóstico precoce de PGL contralateral em doentes com mutação SDH. Desta forma a exérese é realizada em tumores em classe de *Shamblin* mais precoce do que nos doentes com TCC esporádico. Massas tumorais residuais podem continuar a crescer e serem causadoras de sintomatologia de novo. ⁽²⁵⁾

PÓS-OPERATÓRIO

O período pós-operatório tem um impacto significativo na morbi-mortalidade do doente, devendo-se por isso avaliar-se extensivamente cada doente, sendo recomendada a monitorização de episódios hipertensivos. ⁽⁶⁰⁾

Pode ainda verificar-se a presença de Síndrome de Falência Barorrecetora, especialmente após excisão bilateral de TCC, documentada em 16% dos casos. ⁽⁸⁷⁾ Observou-se hipertensão de início súbito 24 a 72h após excisão do segundo tumor, seguida de flutuações da PA e hipertensão episódica com pressões sistólica e diastólica a atingirem valores de 280 e 160 mmHg, respetivamente. Esta situação deve-se à possibilidade de desnervação do seio

carotídeo, originando maior volatidade da PA e dessensibilização do arco reflexo barorreceptor, podendo haver perda parcial ou total de função barorreceptora carotídea. A administração de benzodiazepinas e evicção de stress parecem ser benéficos, surgindo a clonidina como a terapêutica mais eficaz (episódios hipotensivos secundários podem ser melhorados com administração de corticosteroides em baixa dose). ⁽⁸⁷⁾

Após confirmação do diagnóstico de PGL pelo patologista, a realização de testes genéticos é fortemente recomendada. Preditores clínicos padronizados como história familiar positiva, feocromocitoma prévio, malignidade, multifocalidade ou idade ao diagnóstico inferior a 40 anos podem não ser sempre infalíveis, uma vez que indivíduos com mutações da linhagem germinativa também podem ter apresentação clínica de tumores esporádicos. ⁽²⁵⁾

RADIOTERAPIA

A utilidade da radioterapia adjuvante permanece envolta em controvérsia. Recomenda-se o uso de radioterapia em doentes de idade avançada, mau estado geral e alto risco anestésico. Também está indicada em lesões cujo tamanho ou extensão as tornem irresssecáveis ao momento do diagnóstico (incluindo *Shamblin* III com dano neurológico inevitável à excisão), doentes de alto risco de sequelas pós-operatórias, em doentes que rejeitem a operação, doença metastática, recorrência pós-cirúrgica ou após resseções incompletas ⁽²²⁾ ⁽⁸⁹⁾ Existe risco de desenvolvimento de outros tumores pós-irradiação em doentes jovens. Também de salientar que a exérese cirúrgica após radioterapia pode ser mais complexa pela alteração dos tecidos moles e cicatrização. ⁽²⁵⁾

O controlo local pós-radioterapia é definido por doença estável ou regressão parcial da lesão sem evidência de crescimento ⁽¹⁹⁾, atingindo taxas perto dos 100%, e sobrevivência a 10 anos de 94 a 98%, ou seja, semelhante à intervenção cirúrgica. ⁽⁹⁰⁾

A arcoterapia volumétrica modulada é preferida em caso de multifocalidade. ⁽⁸⁹⁾ Um estudo recente demonstrou que a técnica estereotáxica e de feixe externo demonstraram uma taxa de controlo semelhante à da cirurgia, mas com menor morbilidade, sugerindo a introdução pós-operatória de questionários de avaliação da qualidade de vida. ⁽⁸⁹⁾

SEGUIMENTO (*FOLLOW-UP*)

O protocolo de *follow-up* ideal está sob discussão e dependerá do resultado dos testes genéticos, sendo que, mesmo em situações de inoperabilidade, é necessário um follow-up apertado. ⁽⁹¹⁾

Torna-se obrigatório na doença com associação familiar e bilateral pelo risco superior de tumores metácrónos e pelo potencial de representação de uma nova linhagem genética. ⁽²⁰⁾ Recomenda-se avaliação dos gânglios regionais tendo em conta a ocorrência de metastização nestas estruturas em 5% dos doentes pós-ressessão ⁽¹⁹⁾. Portadores de mutação devem ser avaliados anualmente com ecodoppler, angiografia com RM/TC da cabeça e pescoço, tórax, abdómen e pélvis, avaliação endocrinológica -, pesquisa de catecolaminas urinárias, cintigrafia com MIBG - e estudo genético de familiares de 1º grau. Recomenda-se a mesma avaliação a familiares de 1º grau e doentes esporádicos a cada 3 anos. ⁽²¹⁾ Na SDHB, *screening* com tomografia de emissão de positrões com f-fluorodeoxiglucose (18-FDG-PET) com avaliação de base e vigilância anual complementada com RM anual é recomendada. ⁽²⁵⁾

VARIANTE ESCLEROSANTE

Foi identificada uma variante rara em 2 séries recentes, denominada de esclerosante pelo facto de ser este parâmetro histológico de esclerose estromal e hialinização, com produção de bandas de tecido conjuntivo avascular intercelulares a diferenciá-la da variante clássica. São frequentemente benignos e a sua abordagem é semelhante à dos TCC convencionais, devendo ter-se sempre em conta este diagnóstico diferencial quando se suspeita de malignidade (por exemplo, em carcinomas neuroendócrinos metastáticos e outras neoplasias neuroepiteliais), uma vez que as suas características desmoplásicas podem levar a um diagnóstico incorreto. ^{(91) (73)}

CONCLUSÃO

Os paragangliomas do corpo carotídeo são neoplasias relativamente raras, com incidência superior no sexo feminino, não completamente explicada. Mutações das linhagens SDHD e SDHB parecem representar a maioria dos casos hereditários, recomendando-se aconselhamento genético em familiares de 1º grau de doentes com feocromocitoma e/ou paraganglioma e documentação destas mutações.

Das alterações observáveis ao exame físico é de destacar o Sinal de *Fontaine*. Não foi comprovado o benefício da pesquisa de metanefrinas livres, tendo em conta a infrequente funcionalidade destas neoplasias.

As técnicas diagnósticas cingem-se essencialmente à imagiologia, com o ecodoppler e angiografia por TCMS em lugar cimeiro, sendo que esta última juntamente com a RM identificam o comprimento do segmento distal livre da ACI entre o tumor e a base craniana, dado muito importante na eventualidade de ser necessária revascularização.

Apesar de utilizada na maioria dos centros, a embolização arterial pré-operatória é bastante questionada, tendo em conta a incidência significativa de lesão neurológica. Deve-se ter também em conta que novos planeamentos da cirurgia (especialmente no que se refere aos vasos selecionados para laqueação) poderão levar a exéreses sem hemorragia, renegando a embolização para situações excecionais.

A cirurgia é a terapêutica aconselhada em doentes com boa condição geral, idade inferior a 60 anos, assintomáticos e caso as lesões sejam detetadas em estadios precoces. A técnica que mais consenso reúne é a crânio-caudal, podendo-se averiguar também a possibilidade de utilização da técnica retrocarotídea, apesar de terem sido verificados piores *outcomes*.

A radioterapia é recomendada em doentes inoperáveis, de alto risco de sequelas pós-operatórias, em doentes que rejeitem a operação, doença metastática, recorrência pós-cirúrgica ou após resseções incompletas. Controlo local da doença e sobrevida a 5 anos observaram-se em taxas semelhantes às da intervenção cirúrgica, registando-se menor morbilidade com as técnicas estereotáxicas e de feixe externo.

Estudos futuros sobre a eficácia da radioterapia devem ser efetuados, assim como maior implementação de questionários de avaliação da qualidade de vida pós-cirúrgica, servindo de termo de comparação entre as 2 abordagens.

É ainda de referir a existência de uma variante esclerosante rara, com percurso evolutivo semelhante à variante clássica.

REFERÊNCIAS

1. **Bomanji J, Levison DA, Flatman WD, Horne T, Bouloux PM, Ross G, Britton KE, Besser GM.** Uptake of Iodine-123 MIBG by pheochromocytomas, paragangliomas, and neuroblastomas: a histopathological comparison. *J Nucl Med.* 1987; 28: p. 973-8.
2. **Kaway A, Healey JH, Wilson SC, Huvos AG, Yeh SD.** Carotid body paraganglioma metastatic to the bone: report of two cases. *Skeletal Radiol.* 1998; 28: p. 973-8.
3. **Campanucci V, Nurse C.** Autonomic innervation of the carotid body: Role in efferent inhibition. *Resp Physiol Neurobi.* 2007;157(1):83-92.
4. **Kara T, Narkiewicz K, Somers VK.** Chemoreflexes - physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand.* 2003; 1083: p. 377-84.
5. **Abdala A, McBryde F, Marina N, Hendy E, Engelman Z, Fudim M et al.** Hypertension is critically dependent on the carotid body input in the spontaneously hypertensive rat. *J Physiol.* 2012;590(17):4269-4277.
6. **Schultz H, Li Y, Ding Y.** Arterial Chemoreceptors and Sympathetic Nerve Activity: Implications for Hypertension and Heart Failure. *Hypertension.* 2007;50(1):6-13.
7. **Kumar GK, Yu RK, Overholt JL, Prabhakar NR.** Role of substance P in neutral endopeptidase modulation of hypoxic response of the carotid body. *Adv Exp Med Biol.* 2000; 475: p. 705-713.
8. **Bin-Jaliah I, Maskell P, Kumar P.** Indirect sensing of insulin-induced hypoglycaemia by the carotid body in the rat. *J Physiol.* 2004;556(1):255-266.
9. **Alvarez-Buylla R, de Alvarez-Buylla E.** Carotid sinus receptors participates in glucose homeostasis. *Resp Physiol.* 1988;72(3):347-359.
10. **Schipper J, Boedeker CC, Maier W, Neumann HP.** Paragangliomas in the head-/neck region. I: classification and diagnosis. *HNO.* 2004; 94: p. 569-75.
11. **Lee J, Barich F, Karnell L, Robinson R, Zhen W, Gantz B et al.** National Cancer Data Base report on malignant paragangliomas of the head and neck. *Cancer.* 2002;94(3):730-737.
12. **Rao AB, Koeller KK, Adair CF.** Paragangliomas of the head and neck: radiologic-pathologic correlation. *Armed Forces Institute of Pathology. Radiographics.* 1999; 19: p. 1605-32.
13. **Pellitteri PK, Rinaldo A, Myssiorek D, Cary Jackson C, Bradley PJ, Devaney KO, Shaha AR, Netterville JL, Manni JJ, Ferlito A.** Paragangliomas of the head and neck. *Oral Oncol.* 2004; 40: p. 563-575.
14. **DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C.** World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press. 2004.
15. **Grotemeyer D, Loghmanieh SM, Pourhassan S, Sagban TA, Iskandar F, Reinecke P, Sandmann W.** Dignity of carotid body tumors. Review of the literature and clinical experiences. *Chirurg.* 2009; 80: p. 854-63
16. **Sajid M, Hamilton G, Baker D.** A Multicenter Review of Carotid Body Tumour Management. *Eur J Vasc Endovasc.* 2007;34(2):127-130.
17. **Mitchell, Richardson JD, Lambert GE.** Characteristics, surgical management and outcome in 17 carotid body tumours. *Am Surg.* 1996; 62: p. 1034-1037.

18. **Nazari I, Moghaddam FA, Zamani MM, Salimi J.** Clinical characteristics and remedies in 45 Iranians with carotid body tumours. *Acta Med Iran.* 2012; 50: p. 339-43.
19. **Gad A, Sayed A, Elwan H, Fouad F, Kamal Eldin H, Khairy H et al.** Carotid Body Tumors: A Review of 25 Years Experience in Diagnosis and Management of 56 Tumors. *Ann Vasc Dis.* 2014;7(3):292-299.
20. **Kruger A, Walker P, Foster W, Jenkins J, Boyne N, Jenkins J.** Important observations made managing carotid body tumors during a 25-year experience. *J Vasc Surg.* 2010;52(6):1518-1523.
21. **Feijoo Cano C, Carranza Martinez J, Rivera Rodríguez M, Vázquez Berges I, Herrando Medrano M, Marco Luque M.** Tumores del cuerpo carotídeo. Experiencia en 22 años y protocolo de seguimiento y despistaje familiar. *Angiología.* 2012;64(4):155-160.
22. **Luna-Ortiz K, Rascon-Ortiz M, Villavicencio-Valencia V, Granados-Garcia M, Herrera-Gomez A.** Carotid body tumors: review of a 20-year experience. *Oral Oncology.* 2005;41(1):56-61.
23. **Wasserman PG, Savargaonkar P.** Paragangliomas: classification, pathology and differential diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2001; 845-62: p. 34.
24. **Gardner P, Dalsing M, Weisberger E, Sawchuk A, Miyamoto R.** Carotid body tumors, inheritance, and a high incidence of associated cervical paragangliomas. *Am J Surg.* 1996;172(2):196-199.
25. **Fruhmman J, Geigl J, Konstantiniuk P, Cohnert T.** Paraganglioma of the Carotid Body: Treatment Strategy and SDH-gene Mutations. *Eur J Vasc Endovasc* 2013;45(5):431-436.
26. **Saldana M, Salem L, Travezan R.** High altitude hypoxia and chemodectomas. *Hum Pathol.* 1973;4(2):251-263.
27. **Rodríguez-Cuevas S, López-Garza J, Labastida-Almendaro S.** Carotid body tumors in inhabitants of altitudes higher than 2000 meters above sea level. *Head Neck.* 1998;20(5):374-378.
28. **Pacheco-Ojeda L, Durango E, Rodriquez C, Vivar N.** Carotid body tumors at high altitudes: Quito, Ecuador, 1987. *World J Surg.* 1988;12(6):856-859.
29. **Kay J, Laidler P.** Hypoxia and the carotid body. *J Clin Pathol.* 1977;s3-11(1):30-44.
30. **Heath D, Edwards C, Harris P.** Post-mortem size and structure of the human carotid body. *Thorax.* 1970; 25: p. 129-140.
31. **Netterville J, Jackson C, Miller F, Wanamaker J, Glasscock M.** Vagal paraganglioma: a review of 46 patients treated during a 20-year period. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998; 124: p. 1133-40.
32. **Papathomas T, de Krijger R, Tischler A.** Paragangliomas: Update on differential diagnostic considerations, composite tumors, and recent genetic developments. *Semin Diagn Pathol.* 2013;30(3):207-223.
33. **Hensen E, Bayley J.** Recent advances in the genetics of SDH-related paraganglioma and pheochromocytoma. *Fam Cancer.* 2010;10(2):355-363.
34. **Baysal B et al.** Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science.* 2000; 287: p. 848-851.

35. **Astuti D et al.** Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. Am J Hum Genet [Erratum]. Am J Hum Genet. 2002; 69: p. 49-54.
36. **Müller U, Troidl C, Niemann S.** SDHC mutations in hereditary paraganglioma/pheochromocytoma. Fam Cancer. 2005;4(1):9-12.
37. **Sevilla Garcia et al.** Head and Neck Paragangliomas: Revision of 89 cases in 73 patients. Acta Otorrinolaringol Esp. 2007; 58: p. 94-100
38. **Baysal B.** Prevalence of SDHB, SDHC, and SDHD germline mutations in clinic patients with head and neck paragangliomas. J Med Genet. 2002;39(3):178-183.
39. **Benn D, Gimenez-Roqueplo A, Reilly J, Bertherat J, Burgess J, Byth K et al.** Clinical Presentation and Penetrance of Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes. J Clin Endocr Metab. 2006;91(3):827-836.
40. **Neumann H et al.** Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. JAMA [Erratum (2004) 292:1686]. 2004; 292: p. 943-951.
41. **Gimenez-Roqueplo AP et al;** Network C. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant phaeochromocytomas. Cancer Res. 2003; 63: p. 5615-21.
42. **Hensen E, Jordanova E, van Minderhout I, Hogendoorn P, Taschner P, van der Mey A et al.** Somatic loss of maternal chromosome 11 causes parent-of-origin-dependent inheritance in SDHD-linked paraganglioma and pheochromocytoma families. Oncogene. 2004;23(23):4076-4083.
43. **Jansen J et al.** Estimation of growth rate in patients with head and neck paragangliomas influences the treatment proposal. Cancer. 2000; 88: p. 2811-6.
44. **Cottrell E, Smith L.** Management of uncommon lesions affecting extracranial vessels. in: Vascular Surgery, vol.2 WB Saunders, Philadelphia; 1995: p. 1622-1636.
45. **Boedeker C, Ridder G, Schipper J.** Paragangliomas of the head and neck: diagnosis and treatment. Fam Cancer. 2005;4(1):55-59.
46. **Patetsios P, Gable D, Garrett W, Lamont J, Kuhn J, Shutze W et al.** Management of Carotid Body Paragangliomas and Review of a 30-year Experience. Ann Vasc Surg. 2002;16(3):331-338.
47. **Persky M, Setton A, Niimi Y, Hartman J, Frank D, Berenstein A.** Combined endovascular and surgical treatment of head and neck paragangliomas—A team approach. Head Neck. 2002;24(5):423-431.
48. **Shamblin W, ReMine W, Sheps S, Harrison E.** Carotid body tumor (chemodectoma). Am J Surg. 1971;122(6):732-739
49. **Luna-Ortiz K, Rascon-Ortiz M, Villavicencio-Valencia V, Herrera-Gomez A.** Does Shamblin's classification predict postoperative morbidity in carotid body tumors? A proposal to modify Shamblin's classification. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2006;263(12):1161-1161.
50. **Pantanowitz et al.** The significance of the carotid bifurcation angle in carotid body tumours. S Afr Med J. 1991; 80: p. 318-21.
51. **van der Mey AG, Jansen JC, van Baalen JM.** Management of carotid body tumours. Otolaryngol Clin North Am. 2001; 34: p. 907-24.

52. **Arya S, Rao V, Juvekar S, Dacruz A.** Carotid Body Tumors: Objective Criteria to Predict the Shamblin Group on MR Imaging. *Am J Neuroradiol.* 2008;29(7):1349-1354.
53. **Stoeckli S, Schuknecht B, Alkadhi H, Fisch U.** Evaluation of Paragangliomas Presenting as a Cervical Mass on Color-Coded Doppler Sonography. *Laryngoscope.* 2002;112(1):143-146.
54. **Offergeld C, Brase C, Yaremchuk S, Mader I, Rischke H, Gläsker S et al.** Head and neck paragangliomas: clinical and molecular genetic classification. *Clinics.* 2012;67(S1):19-28.
55. **Lim J, Kim J, Kim S, Lee S, Lim Y, Kim J et al.** Surgical Treatment of Carotid Body Paragangliomas: Outcomes and Complications According to the Shamblin Classification. *Clin Exp Otorhinol.* 2010;3(2):91-5
56. **Kaddah R, Haggag M, Lotfi U.** Impact of geometric concepts in Multislice CT angiography and MRI on surgical outcome of carotid body tumors. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2011;42(3-4):373-380.
57. **Neumann H, Bausch B, McWhinney S, Bender B, Gimm O, Franke G et al.** Germ-Line Mutations in Nonsyndromic Pheochromocytoma. *New Engl J Med.* 2002;346(19):1459-1466.
58. **Knight T, Gonzalez J, Rary J, Rush D.** Current concepts for the surgical management of carotid body tumor. *Am J Surg.* 2006;191(1):104-110.
59. **Plouin P, Amar L, Lepoutre C.** Phaeochromocytomas and functional paragangliomas: Clinical management. *Best Pract Res Cl En.* 2010;24(6):933-941.
60. **Hammond S, Greco D, Lambert A, McBiles M, Patton G.** Indium In-111 pentetreotide scintigraphy: Application to carotid body tumors. *J Vasc Surg.* 1997;25(5):905-908.
61. **Zeng G, Feng H, Zhao J, Ma Y, Huang B, Yang Y.** Clinical characteristics and strategy for treatment of functional carotid body tumors. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013; p. 436-439.
62. **Fruhworth J, Koch G, Hauser, H, Gutsch S, Beham A, Kainz J.** Paragangliomas of the Carotid Bifurcation: Oncologic Aspects of Vascular Surgery. *Eur J Surg Oncol.* 1996; 172: p. 88-92.
63. **Sobol S, Dailey J.** Familial multiple cervical paragangliomas: report of a kindred and review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990; 102: p. 382-90.
64. **Myers EN, Johnson JT. Neoplasms.** In: Cummings CW, Frederickson JM, Harker LA, et al., editors. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* St Louis, MO: Mosby Year Book. 1993;: p. 1590-7.
65. **Maves MD.** Vascular tumours of the head and neck. In: Bailey BJ, Johnson JT, Kohut RI, et al., editors. *Head and Neck Surgery.Otolaryngology.* 1993;: p. 1397-409.
66. **Muhm M et al.** Diagnostic and Therapeutic Approaches to Carotid Body Tumours. *Arch Surg.* 1997; 132: p. 279-283.
67. **Dimakakos P, Kotsis T.** Carotid Body Paraganglioma: review and surgical management. *Eur J Plast Surg.* 2001; 24: p. 58-65.
68. **Massey V, Wallner K.** Treatment of metastatic chemodectoma. *Cancer.* 1992; 69: p. 790-2.

69. **Elder E, Xu D, Höög A, Enberg U, Hou M, Pisa P et al.** Ki67 and hTERT expression can aid in the distinction between malignant and benign pheocromocytoma and paraganglioma. *Mod Pathol.* 2003; 16: p. 246-55.
70. **Massi D, Franchi A, Ketabchi S, Paglierani M, Pimpinelli N, Santucci M.** Expression and prognostic significance of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in primary neuroendocrine carcinoma of the skin. *Hum Pathol.* 2003; 34: p. 80-8.
71. **Serra R, Grande R, Gallelli L, Rende P, Scarcello E, Buffone G et al.** Carotid body paragangliomas and matrix metalloproteinases. *Ann Vasc Surg.* 2014; 28(7): p. 1665-70.
72. **Qin R, Shi L, Liu Y, Lei D, Hu K, Feng X et al.** Diagnosis and surgical treatment of carotid body tumors: 25 years' experience in China. *J Oral Maxillofac.* 2009; 38: p. 713-18.
73. **Ng E, Duncan G, Choong A, Francis L, Foster W, Kruger A.** Sclerosing Paragangliomas of the Carotid Body: A Series of a Rare Variant and Review of the Literature. *Ann Vasc Surg.* 2015; 29: p. 1454.e5-1454.e12.
74. **LaMuraglia G, Fabian R, Brewster D, Pile-Spellman J, Darling R, Cambria R et al.** The current surgical management of carotid body paragangliomas. *J Vasc Surg.* 1992; 15: p. 1038-44.
75. **Litle V, Reilly L, Ramos T.** Preoperative embolization of carotid bdy tumours: when is it appropriate? *Ann Vasc Surg.* 1996; 10: p. 464-8.
76. **Economopoulos K, Tzani A, Reifsnnyder T.** Adjunct endovascular interventions in carotid body tumors. *J Vasc Surg.* 2015;61(4): p. 1081-91.
77. **Gupta A, Purkayastha S, Bodhey N, Kapilamoorthy T, Kesavadas C.** Preoperative embolization of hypervascular head and neck tumours. *Australas Radiol.* 2007; 51: p. 446-52.
78. **Kafie Freischlag J.** Carotid body tumours: the role of preoperative embolization. *Ann Vasc Surg.* 2001; 15: p. 237-42.
79. **Shah H, Gemmete J, Chaudhary N, Pandey A, Ansari S.** Preliminary experience with the percutaneous embolization of paragangliomas at the carotid bifurcation using only ethylene vinyl alcohol copolymer (EVOH) Onyx. *J Neurointerv Surg.* 2012; 4: p. 125-9.
80. **Hinojosa C, Ortiz-Lopez L, Anaya-Ayala J, Orozco-Sevilla V, Nunez-Salgado A.** Comparison of retrocarotid and caudocranial dissection techniques for the surgical treatment of carotid body tumors. *J Vasc Surg.* 2015; 62: p. 958-64.
81. **Paridaans M, van der Bogt K, Jansen J, Nyns E, Wolterbeek R, van Baalen J et al.** Results from Craniocaudal Carotid Body Tumor Resection: Should it be the Standard Surgical Approach? *European Society for Vascular Surgery.* 2013; 46: p. 624-29.
82. **Luna-Ortiz K, Villavicencio-Valencia V, Carmona-Luna T, Cano-Valdez A, Gómez A.** Carotid body tumour resection with LigaSure device. *Acta Otorrinolaringológica Española.* 2010; 61: p. 6-11.
83. **Spinelli F, Massara M, La Spada M, Stilo F, Barillà D, De Caridi G.** A simple technique to achieve bloodless excision of carotid body tumors. *J Vasc Surg.* 2014; 59: p. 1462-4.
84. **Colak A, Ceviz M, Becit N, Dostbil A, Kocak H.** The Importance of Flowmetry in Carotid Body Tumor Surgery: A Case Report. *EAJM.* 2012; 44: p. 124-6.
85. **Martinelli O, Irace L, Massa R, Savelli S, Giannoni F, Gattuso R et al.** Carotid body tumours: radioguided surgical approach. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research.* 2009; 28.

86. **Wieneke J, Smith A.** Paraganglioma: Carotid Body Tumor. *Head Neck Pathol.* 2009; 3(4): p. 303-306.
87. **De Toma G, Nicolanti V, Plocco M, Cavallaro G, Letizia C, Piccirillo G et al.** Baroreflex failure syndrome after bilateral excision of carotid body tumors: An underestimated problem. *J Vasc Surg.* 2000; 31: p. 806-10.
88. **Prouse G, Mazzacaro D, Settembrini F, Carmo M, Biglioli F, Settembrini P.** Double osteotomy of mandibula in the treatment of carotid body tumors with skull base extension. *J Vasc Surg.* 2013; 58: p. 486-90.
89. **Galland-Girodet S, Maire J, De-Mones E, Benech J, Bouhoreira K, Protat B et al.** The role of radiation therapy in the management of head and neck paragangliomas: Impact of quality of life versus treatment response. *Radiother Oncol.* 2014.
90. **Dupin C, Lang P, Dessard-Diana B, Simon J, Cuenca X, Mazon J et al.** Treatment of Head and Neck Paragangliomas with External Beam Therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2014; 89: p. 353-359.
91. **Plaza J, Wakely P, Moran C, Fletcher C, Suster S.** Sclerosing paraganglioma: report of 19 cases of an unusual variant of neuroendocrine tumor that may be mistaken for an aggressive malignant neoplasm. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30: p. 7-12.